



**PERBANDINGAN KADAR KALSIUM DARAH PADA
PREEKLAMPSIA BERAT DAN KEHAMILAN NORMOTENSI**

PRASETYAWAN

TESIS

**BAGIAN/SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG
2002**

PERBANDINGAN KADAR KALSIUM DARAH PADA PREEKLAMPSIA BERAT DAN KEHAMILAN NORMOTENSI

Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis
dalam bidang Obstetri dan Ginekologi

Oleh

PRASETYAWAN

BAGIAN/SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG
2002

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

Hasil penelitian ini merupakan milik :

Bagian / SMF Obstetri Ginekologi
Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang.

Telah diajukan dan disetujui

Semarang, Maret 2002

Ketua Bagian / SMF Obstetri Ginekologi KPS PPDS I Obstetri Ginekologi
FK Undip – RSUP Dr. Kariadi FK. Undip


Prof. dr. Noor Pramono, SpOG, MMedSc, KFER Dr. Suprijono K, SpOG, KOnk
NIP : 130 345 800 NIP : 140 090 806

HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : Perbandingan kadar kalsium darah pada
preeklamsia berat dan kehamilan normotensi.

Ruang lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana penelitian

Nama : Prasetyawan

N I P : 140 328 043

Pangkat / Golongan : Penata Muda / III-b.

Pembimbing : Prof.dr. Noor Pramono, SpOG, MMedSc, K.FER.
dr. Mirza Iskandar, SpOG.

Semarang, Maret 2002

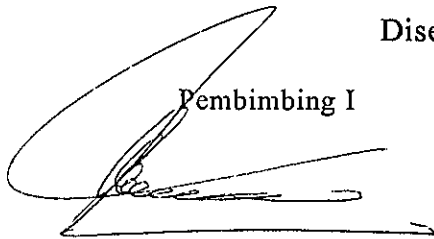
Peneliti,



Prasetyawan
NIP : 140 328 043

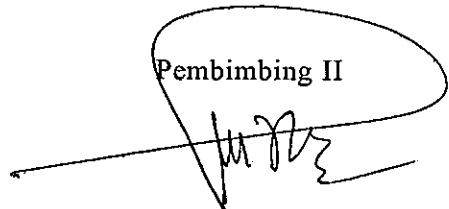
Disetujui oleh,

Pembimbing I



Prof.dr. Noor Pramono, SpOG, MMedSc, K.FER.
NIP : 130 345 800

Pembimbing II



dr. Mirza Iskandar, SpOG
NIP : 140 205 837

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah swt atas berkah karuniaNya, tesis dengan judul "Perbandingan kadar kalsium darah pada preeklamsia berat dan kehamilan normotensi" selesai saya susun. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Atas segala bantuan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan ini saya mengucapkan terima kasih

1. **Prof.dr. Noor Pramono, SpOG,MMedSc,KFER** selaku Ketua Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan sebagai pembimbing I dalam penyusunan tesis saya.
2. **Dr. Suprijono K, SpOG,KOnk**, selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. **Dr. Mirza Iskandar, SpOG**, selaku pembimbing II dalam penyusunan tesis saya.
4. Para guru besar dan guru saya di bagian Obstetri Ginekologi, Patologi Anatomi, Ilmu Kesehatan Anak, Anestesiologi, Ilmu Bedah dan Radiologi atas pengetahuan dan bimbingan ketrampilan selama saya mengikuti pendidikan.
5. **Bapak Taslimin dan Ibu Paryati** yang telah mengasuh dan membimbing saya dalam menjalani kehidupan, serta mertua **Bapak Wisrowo, BA dan Ibu Sri Djuwanti** atas dorongan dan dukungan selama mengikuti pendidikan ini.
6. Istri saya tercinta **Utari, SH** dan anak saya **Kirana Ika Prasetyantari** yang dengan penuh pengertian, kasih sayang dan kesabaran menunggu selama saya mengikuti pendidikan.
7. Semua sejawat residen, bidan dan paramedis RSUP dr. Kariadi Semarang atas kerja sama yang baik selama ini.

Saya sadar bahwa tesis ini sangat jauh dari kesempurnaan maka dengan rendah hati semua saran saya harapkan demi perbaikan tesis ini

Semarang, Maret 2002

Prasetyawan.

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan kelainan multisistem yang sampai saat ini etiologi dan patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa dengan memberikan suplemen kalsium ternyata dapat mencegah kejadian preeklamsia. Berdasar penelitian tersebut muncul suatu hipotesis yang menyatakan bahwa defisiensi kalsium merupakan salah satu penyebab terjadinya preeklamsia.

Permasalahan yang dibahas pada penelitian ini adalah membandingkan kadar kalsium total pada preeklamsia berat dengan kehamilan normotensi. Penelitian tersebut telah dilakukan akan tetapi penelitian yang serupa belum pernah dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Rancangan penelitian ini menggunakan studi potong lintang (*cross sectional study*). Subyek penelitian sebanyak 60 wanita hamil dengan umur kehamilan > 20 minggu yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu preeklamsia berat dan kehamilan normotensi.

Setiap subyek penelitian diambil 5 cc darah vena untuk diperiksa kadar kalsium totalnya menggunakan alat diagnostik Hitachi 7050 Automatic Analyzer dengan metoda spektrofotometri.

Hasil penelitian didapat karakteristik pada kedua kelompok terdapat perbedaan tetapi secara statistik tidak bermakna dalam hal umur, paritas dan umur kehamilan. Kadar kalsium total yang rendah didapat pada kedua kelompok, akan tetapi pada kelompok preeklamsia berat cenderung lebih banyak didapatkan kadar kalsium yang rendah. Rerata kadar kalsium total pada kelompok preeklamsia berat didapat lebih rendah secara bermakna dibanding kelompok kehamilan normotensi ($p = 0,009$).

Simpulan yang didapat dari penelitian ini adalah kadar kalsium total yang rendah lebih banyak terjadi pada preeklamsia berat dibanding pada kehamilan normotensi.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar kalsium total dan intraseluler sebelum dan setelah pemberian asupan kalsium dengan menggunakan metoda *randomized control trial* dengan memperhitungkan faktor-faktor perancu seperti kadar hormon paratiroid, kadar albumin, vitamin D, kalsitonin dan asupan kalsium dari diet.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul.....	i
Halaman pengesahan.....	ii
Kata pengantar.....	iii
Abstrak.....	iv
Daftar isi.....	v
Daftar tabel.....	viii
Daftar gambar.....	ix
 BAB I. PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar belakang penelitian.....	1
1.2. Permasalahan penelitian.....	2
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.4. Manfaat penelitian.....	3
1.5. Keaslian penelitian.....	3
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1. Definisi preeklampsia.	5
2.2. Faktor predisposisi.	6
2.3. Etiologi dan Patofisiologi.	6
2.3.1. Peran imunologi.	6
2.3.2. Peran genetik.	7
2.3.3. Iskemik plasenta.	7
2.3.4. Peran prostasiklin – tromboksan.	8
2.3.5. Peran renin – angiotensin – aldosteron.	9
2.3.6. Defisiensi mineral dalam diet.	10
2.4. Metabolisme kalsium.	11
	v

2.5.	Metabolisme kalsium dalam kehamilan.	14
2.6.	Kerangka teori.	16
2.7.	Kerangka konsep.	17
BAB III. HIPOTESIS.....		18
BAB IV. METODE PENELITIAN.....		19
4.1.	Rancangan penelitian.	19
4.2.	Tempat penelitian.	19
4.3.	Waktu penelitian.	19
4.4.	Subyek penelitian.	19
4.4.1.	Syarat penerimaan sampel.....	19
4.4.2.	Syarat penolakan sampel.	20
4.5.	Besar sampel.....	20
4.6.	Variabel penelitian.	21
4.7.	Analisis data.	21
4.8.	Proses penelitian.	21
4.9.	Alur penelitian.....	22
4.10.	Definisi operasional.....	22
4.11.	Etika penelitian.....	23
BAB V. HASIL PENELITIAN.....		24
5.1.	Kelompok umur.....	24
5.2.	Umur kehamilan.....	25
5.3.	Paritas.....	25
5.4.	Kadar kalsium total.....	26
BAB VI. PEMBAHASAN.....		27
6.1.	Karakteristik subyek penelitian.....	27
6.2.	Kalsium kalsium total.....	27

BAB VII. SIMPULAN.....	29
BAB VIII. SARAN.....	30
Daftar pustaka.....	31

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kebutuhan asupan optimal kalsium perhari.....	14
2. Sebaran kelompok umur pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.....	24
3. Sebaran umur kehamilan pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.....	25
4. Sebaran paritas pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.....	26
5. Kadar kalsium total pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.....	26

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tahapan hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklampsia.....	10
2. Distribusi kalsium dalam tubuh.....	13
3. Kadar kalsium pada tiap-tiap umur kehamilan.....	15

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang penelitian

Preeklampsia merupakan kelainan multisistem yang sampai saat ini etiologi dan patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Berbagai upaya dilakukan untuk mencegah terjadinya penyakit tersebut namun belum ada satupun yang memuaskan hasilnya oleh karena terbatasnya pengetahuan tentang penyebab penyakit tersebut. Banyak penelitian yang dilakukan untuk dapat mengetahui etiologi dan patogenesisnya. Berbagai upaya telah dilakukan untuk mencegah terjadinya preeklampsia seperti pemberian obat-obat anti hipertensi, suplemen mineral magnesium, seng, kalsium, aspirin dosis rendah dan minyak ikan ^{1,2}.

Penelitian epidemiologis di Ethiopia pada tahun 1962 menunjukkan angka kejadian preeklampsia hanya 0,75%. Penelitian epidemiologis lain di Guatemala pada tahun 1980 menunjukkan kejadian preeklampsia di negara tersebut sangat rendah (0,6%) dan tidak didapatkan eklampsia. Ternyata diet masyarakat di kedua negara tersebut ternyata mengandung kadar kalsium tinggi, selanjutnya muncul dugaan bahwa kejadian preeklampsia yang rendah di kedua negara tersebut dipengaruhi oleh diet kalsium yang tinggi ³.

Para ahli mengajukan hipotesis yang menyatakan bahwa defisiensi kalsium merupakan penyebab terjadinya preeklampsia. Kadar kalsium penderita preeklampsia diduga rendah sehingga berakibat kadar kalsium intraseluler meningkat. Dengan meningkatnya kalsium intraseluler maka pembuluh darah mudah mengalami vasokonstriksi yang akhirnya berakibat meningkatnya tekanan darah ^{4,5}.

Kalsium merupakan mineral terbanyak yang didapatkan dalam tubuh manusia. Hampir 99% kandungan kalsium dalam tubuh manusia didapatkan pada tulang. Sisanya terdapat dalam plasma darah dalam bentuk berikatan dengan protein dan dalam bentuk ion. Kalsium memegang peranan penting dalam berbagai proses fungsi fisiologis di dalam tubuh yaitu proses pembekuan darah, bersama dengan natrium dan kalium mempertahankan potensial membran sel, transduksi sinyal antara reseptor

hormon, eksitabilitas neuromuskuler, integritas membran sel, reaksi-reaksi enzimatik, proses neurotransmisi, membentuk struktur tulang dan sebagai cadangan kalsium tubuh ⁶.

Perkembangan janin selama kehamilan membutuhkan keseimbangan kalsium dalam tubuh ibu khususnya pada akhir umur kehamilan. Diperkirakan janin menimbun kalsium hampir 25 – 30 gram sampai dengan saat mendekati usia kehamilan aterm. Selain itu ekskresi kalsium dalam urin pada akhir usia kehamilan meningkat 2 kali lipat dibanding wanita yang tidak hamil. Penyesuaian metabolisme kalsium dalam tubuh ibu merupakan kompensasi terhadap kebutuhan janin dan peningkatan ekskresi kalsium ^{7,8}.

Terdapat bukti bahwa perubahan metabolisme kalsium sebagai faktor penting dalam preeklampsia yang didapatkan dari penelitian klinik, yaitu mengenai suplementasi kalsium selama kehamilan ^{9 - 11}. Suatu meta-analisis dari berbagai penelitian *randomized control trial* yang meneliti hubungan antara pemberian asupan kalsium selama kehamilan menunjukkan bahwa dengan pemberian suplemen kalsium selama kehamilan dapat mencegah kejadian preeklampsia ¹².

1.2. Permasalahan penelitian

Penelitian yang dilakukan untuk membandingkan kadar kalsium total pada penderita preeklampsia dan kehamilan normotensi telah banyak dilakukan, akan tetapi penelitian yang serupa belum pernah dilakukan di RSUP dr Kariadi Semarang.

Berdasarkan hipotesis yang menduga bahwa preeklampsia disebabkan oleh karena defisiensi kalsium dalam diet dan simpulan meta-analisis yang menunjukkan bahwa dengan asupan kalsium mempunyai pengaruh terhadap tekanan darah sistolik maka permasalahan yang akan diteliti adalah apakah terdapat perbedaan kadar kalsium total pada penderita preeklampsia berat dan wanita hamil normotensi di RSUP dr. Kariadi Semarang.

1.3. Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar kalsium total pada kehamilan dengan preeklampsia dan wanita hamil normotensi.

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini berupaya untuk mengetahui kadar kalsium total dalam kehamilan yang diduga merupakan salah satu faktor yang berperan di dalam patogenesis terjadinya preeklampsia sehingga dapat dimanfaatkan untuk pengelolaan preeklampsia dan sebagai pembanding dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

1.5. Keaslian penelitian

Penelitian mengenai hubungan kadar kalsium dengan kejadian preeklampsia telah dilakukan oleh beberapa peneliti.

Penelitian di RSUD dr. Sutomo pada tahun 1992, membandingkan kadar kalsium total dan kadar kalsium urin penderita preeklampsia dan kehamilan normotensi. Dari penelitian tersebut didapatkan kadar kalsium total darah pada penderita preeklampsia berat lebih rendah ($8,32 \pm 0,76$ mg/dl) dibanding kehamilan normotensi ($9,06 \pm 0,85$ mg/dl). Demikian pula kadar kalsium urin sewaktu penderita preeklampsia berat kadar kalsium urin penderita preeklampsia berat ($5,20 \pm 4,67$ mg/dl) lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normotensi ($8,50 \pm 6,74$ mg/dl) ¹¹.

Penelitian yang serupa di RSUP dr. Sardjito pada tahun 1993 yang membandingkan kadar kalsium darah pada kehamilan dengan hipertensi dengan kehamilan normotensi, didapatkan kadar kalsium total pada kelompok kehamilan dengan hipertensi ($7,35 \pm 1,17$ mg/dl) lebih rendah dibanding pada kehamilan normotensi ($8,66 \pm 1,24$ mg/dl) ¹².

Pada tahun 1994 di RSUP dr. Sutomo dilakukan penelitian mengenai perbedaan kadar kalsium intraseluler, kadar kalsium total dan kadar hormon paratiroid pada primigravida preeklampsia – eklampsia dan kehamilan normal

trimester III. Dari penelitian tersebut didapatkan perbedaan kadar kalsium total pada preeklampsia – eklampsia ($8,82 \pm 1,72$ mg/dl) condong lebih rendah dibanding pada kelompok kehamilan normotensi ($9,44 \pm 1,33$ mg/dl). Sedangkan kadar kalsium intraseluler pada preeklampsia – eklampsia ($183,52 \pm 4,48$ nmol/l) lebih tinggi dibanding wanita hamil normotensi ($136,81 \pm 5,57$ nmol/l) ¹³.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi preeklampsia

Definisi preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria dan atau edema pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.

Disebut dengan hipertensi yaitu bila tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 30 mmHg dan kenaikan tekanan darah diastolik ≥ 15 mmHg. Pengukuran tekanan darah harus dilakukan sekurang-kurangnya 2 kali dengan selang waktu 6 jam atau lebih.

Proteinuria yaitu bila terdapat protein dalam urin dengan kadar ≥ 300 mg dalam 24 jam atau ≥ 1 gram/liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam secara acak atau dengan pemeriksaan kualitatif 2+ pada pengambilan urine secara acak.

Edema sekarang tidak lagi menjadi tanda yang sah untuk menegakkan preeklampsia, oleh karena edema pada wajah dan tangan biasa dijumpai pada wanita hamil. Edema pada preeklampsia adalah patologis, timbul pada wajah dan tangan yang sering kali menetap¹⁴⁻¹⁸.

Preeklampsia dibagi lagi menjadi preeklampsia ringan dan berat. Diagnosis preeklampsia berat ditegakkan pada wanita hamil > 20 minggu dengan hipertensi ditambah dengan salah satu gejala berikut :

1. Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg.
2. Proteinuria ≥ 5 gr/24 jam atau $\geq 3 +$.
3. Oliguria (< 500 ml per 24 jam) yang disertai kenaikan kadar kreatinin plasma.
4. Gangguan visus dan serebral.
5. Nyeri epigastrium.
6. Edema paru-paru dan sianosis.
7. Sindroma *HELLP*.

Bila tidak terdapat salah satu tanda atau gejala tersebut di atas disebut dengan preeklampsia ringan ¹⁵.

2.2. Faktor predisposisi

Wanita hamil cenderung dan mudah mengalami preeklampsia bila mempunyai faktor-faktor predisposisi sebagai berikut ^{15,16,18}:

1. Nulipara.
2. Kehamilan ganda.
3. Usia < 20 atau > 35 tahun.
4. Riwayat preeklampsia – eklampsia pada kehamilan sebelumnya.
5. Riwayat dalam keluarga pernah menderita preeklampsia – eklampsia.
6. Penyakit ginjal, hipertensi dan diabetes mellitus yang sudah ada sebelum kehamilan.
7. Obesitas.

2.3. Etiologi dan Patofisiologi

Preeklampsia disebut sebagai *the disease of theory* sebab sampai saat ini etiologinya belum diketahui secara pasti ¹⁸. Secara umum dasar dari patofisiologi preeklampsia adalah vasokonstriksi pembuluh darah arteriole dan peningkatan sensitivitas vaskuler terhadap vasopresor ¹⁵. Teori-teori yang diajukan untuk mengetahui etiologi dari preeklampsia adalah sebagai berikut:

2.3.1. Peran imunologi

Muncul dugaan bahwa terdapat hubungan antara lekosit desidua dan invasi sel sitotrofoblas penting untuk invasi dan berkembangnya troblast. Maladaptasi imun diduga sebagai penyebab gagalnya invasi arteri spiralis sehingga menyebabkan dilepaskannya sitokin, ensim-ensim proteolitik dan radikal bebas ¹.

Akan tetapi ada pendapat lain yang menyatakan bahwa dugaan sistem imunitas humoral dan aktivasi komplemen termasuk dalam proses terjadinya preeklampsia, namun tidak didapatkan bukti bahwa faktor imunologi sebagai penyebab terjadinya preeklampsia ¹⁵.

2.3.2. Peran genetik

Faktor keturunan telah diakui dalam patogenesis preeklampsia pada beberapa tahun yang lalu. Dari berbagai penelitian dilaporkan terdapat peningkatan angka kejadian preeklampsia pada wanita yang dilahirkan pada ibu yang menderita preeklampsia.

Bukti yang mendukung berperannya faktor genetik pada kejadian preeklampsia adalah peningkatan *Human leukocyte antigene* (HLA) pada wanita. Penelitian yang terakhir menghubungkan antara kejadian preeklampsia dengan Trisomi 13. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan pada preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan secara jelas manifestasinya pada penyakit ini ^{15,19,20}.

2.3.3. Iskemik plasenta

Pada kehamilan normal, proliferasi trofoblas menginvasi desidua dan miometrium dalam 2 tahap. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis yaitu dengan mengganti endotel, merusak jaringan muskulo-elastik dinding arteri dan mengganti dinding arteri dengan material fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan pada masa ini perluasan proses tersebut sampai mengenai *deciduomyometrial junction*. Pada usia kehamilan 14 – 16 minggu terjadi invasi tahap kedua yaitu sel-sel trofoblas masuk kedalam lumen arteri spiralis sampai asal arteri tersebut dalam miometrium. Selanjutnya proses seperti tahap pertama kemudian terjadi lagi penggantian endotel, perusakan jaringan muskulo-elastik dan perubahan fibrinoid dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah yang

berdinding tipis, lemas dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat.

Pada preeklampsia proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya oleh karena disebabkan 2 hal yaitu pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas. Kedua, pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap ke dua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskulo-elastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler. Disamping itu juga terjadi arterosklerosis akut pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi. Teori tentang bagaimana sel-sel trofoblas gagal mengadakan invasi arteri spiralis sampai saat ini belum diketahui dengan jelas ¹⁴.

2.3.4. Peran prostasiklin – tromboksan

Prostasiklin (PGI_2) disintesis oleh endotel pembuluh darah dan korteks renalis mempunyai sifat vasodilator dan penghambat agregasi trombosit. Tromboksan A_2 (TXA_2) diproduksi terutama oleh trombosit dan mempunyai sifat vasokonstriktor dan agregator trombosit.

Selama kehamilan normal terjadi kenaikan PGI_2 oleh jaringan ibu, plasenta dan janin. Pada preeklampsia terjadi penurunan produksi PGI_2 dan kenaikan TXA_2 sehingga terjadi peningkatan rasio $\text{TXA}_2 : \text{PGI}_2$.

Kerusakan endotel vaskuler pada preeklampsia menyebabkan penurunan produksi PGI_2 , aktivasi penggumpalan dan fibrinolisis yang kemudian akan diganti trombin dan plasmin. Trombin akan mengkonsumsi antitrombin III sehingga terjadi deposit fibrin. Aktivasi trombosit menyebabkan pelepasan TXA_2 dan serotonin sehingga akan terjadi vasospasme dan kerusakan endotel ²⁰.

2.3.5. Peran renin – angiotensin – aldosteron

Sistem renin – angiotensin – aldosteron (SRAA) mempunyai peran penting dalam pengendalian tonus vaskuler dan tekanan darah. Pada sistem ini angiotensin disekresi oleh hati dan dibantu oleh renin untuk memproduksi angiotensin I. Angiotensin I inaktif kemudian dikonversi menjadi angiotensin II yang aktif secara biologis oleh *angiotensin converting enzyme* yang terikat pada endothel vaskuler. Angiotensin II yang beredar dalam darah akan berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk merangsang kontraksi otot polos, menstimulir produksi aldosteron dan menyebabkan retensi natrium, mempercepat pelepasan norepinefrin dan menghambat pengambilan kembali norepinefrin oleh nervus terminalis simpatis, serta menambah reaktivitas otot polos vaskuler terhadap norepinefrin.

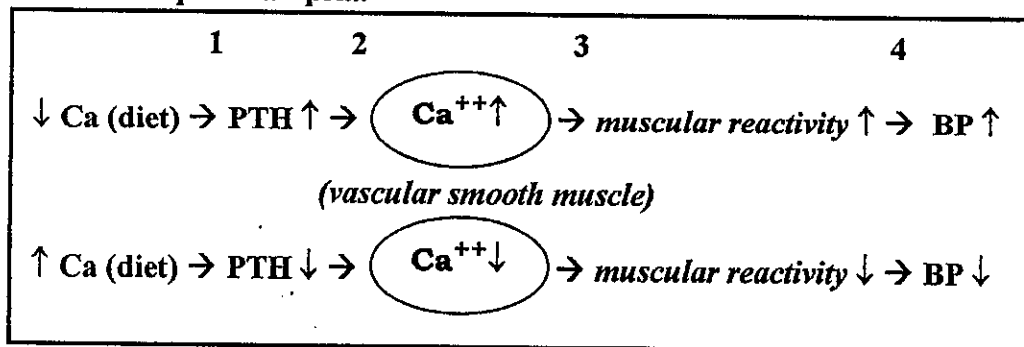
Pada kehamilan normal komponen SRAA meningkat sedangkan pada preeklampsia beberapa komponen SRAA lebih rendah dibanding pada kehamilan normal dan terjadi kenaikan sensitivitas yang nyata pada penekanan peptida dan katekolamin. Ada pendapat yang menyatakan bahwa respons penekanan terhadap angiotensin II meningkat secara bermakna pada usia kehamilan 18 minggu pada wanita hamil yang akan berkembang menuju preeklampsia.

Pengaturan sensitivitas angiotensin II tampaknya berhubungan erat dengan sintesis prostanoid. Penghambat sintesis prostaglandin dinyatakan menambah respon penekanan terhadap angiotensin II dalam kehamilan normal. Dari penelitian menunjukkan bahwa infus prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin E₁ PGE₁ dan prostasiklin mengurangi respon penekanan angiotensin II pada trimester II sedangkan indometasin meningkatkan sensitivitas vaskuler^{15,20}.

2.3.6. Defisiensi mineral dalam diet

Terdapat hipotesis yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklampsia, melalui tahapan sebagai berikut seperti yang digambarkan di bawah ini (gambar 1). Apabila wanita hamil kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH). Peningkatan hormon paratiroid ini akan menyebabkan kalsium intraseluler meningkat melalui peningkatan permeabilitas membran sel terhadap kalsium, aktivasi adenilsiklase dan peningkatan cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*), akibatnya kalsium dari mitokondria lepas ke dalam sitosol. Peningkatan kadar kalsium intraseluler otot polos pembuluh darah akan menyebabkan mudah terangsang untuk vasokonstriksi yang akhirnya tekanan darah meningkat ²¹.

Gambar 1. Tahapan hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklampsia.



Dikutip dari : Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension : up to date evidence. Am J Obstet Gynecol 1988;158 : 898 – 902 ²¹.

Keterangan : Ca = kalsium ; PTH = hormon paratiroid ; BP = tekanan darah.

Mekanisme terjadinya preeklampsia dihubungkan dengan peranan ion kalsium sitosol. Hipokalsemia yang terjadi pada cairan ekstrasel menyebabkan depolarisasi dari membran plasma preganglionik sel-sel saraf pembuluh darah. Pada saat terjadi aksi potensial, ion kalsium masuk ke dalam sitosol melewati mekanisme aksi potensial. Jumlah ion kalsium yang masuk ke dalam sitosol mencerminkan besarnya asetilkolin yang dilepaskannya. Masuknya kalsium

ini menyebabkan vasokonstriksi. Bila hal ini terjadi maka terjadi hipertensi. Selain itu hipokalsemia juga menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sitosol otot lurik. Hal ini akan menyebabkan terjadinya kontraksi otot lurik dan bila terjadi terus menerus akan timbul kejang atau eklampsia⁵.

Hipotesis tersebut di atas dibuktikan dengan beberapa penelitian mengenai hubungan antara tambahan asupan kalsium selama kehamilan dengan kejadian preeklampsia^{3,9,10,22,23}. Hasil meta-analisis dari berbagai penelitian *rondomized control trial* mengenai hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklampsia, menunjukkan bahwa dengan suplemen kalsium 1500 – 2000 mg selama kehamilan dapat mencegah terjadinya preeklampsia (*OR* 0,38 (95% *CI*, 0,22 – 0,65)¹². Dari meta-analisis disimpulkan bahwa secara statistik suplemen kalsium 1000 – 1500 mg dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 1,27 mmHg (*CI* 95% –2,25 – – 0,29 mmHg; *p*=0,01), sedang untuk diastolik 0,24 mmHg (*CI* 95% –0,92 – – 0,44 mmHg; *p*=0,49), akan tetapi penurunan tekanan darah tersebut secara klinis tidak bermakna²⁴. Namun sampai saat ini belum jelas patofisiologi hubungan antara kadar kalsium dengan kejadian preeklampsia.

2.4. Metabolisme kalsium

Kalsium memegang peranan penting dalam berbagai proses fungsi fisiologis di dalam tubuh yaitu proses pembekuan darah, bersama dengan natrium dan kalium mempertahankan potensial membran sel, transduksi sinyal antara reseptor hormon, eksitabilitas neuromuskuler, integritas membran sel; reaksi-reaksi enzimatik, proses neurotransmisi, membentuk struktur tulang dan sebagai cadangan kalsium tubuh.

Kadar kalsium dalam plasma ditentukan oleh absorpsi kalsium pada saluran cerna, resorpsi kalsium pada tulang dan pengeluaran kalsium melalui tinja, urin dan keringat. Pengaturan keseimbangan kalsium dipengaruhi terutama oleh hormon paratiroid, kalsitonin dan vitamin D⁶.

Untuk mempertahankan kadar kalsium plasma dalam kadar yang tetap diperlukan interaksi beberapa proses yaitu^{25,26}:

1. Absorpsi.

Asupan kalsium yang berasal dari makanan akan diabsorpsi sebagian besar pada bagian proksimal usus halus. Apabila dalam makanan mengandung 1000 mg kalsium (sesuai dengan kebutuhan sehari), 300 mg akan diabsorpsi oleh saluran cerna dan 700 mg sisanya tidak diabsorpsi yang selanjutnya akan diekskresi melalui feses.

Absorpsi akan meningkat pada masa pertumbuhan, ibu hamil dan menyusui. Absorpsi pada saluran cerna dipengaruhi oleh metabolit aktif vitamin D ($1,25\text{ D}_3$) dan hormon paratiroid.

Sediaan obat yang mengandung besi dan kalsium dalam obat "multivitamin" justru menghambat absorpsi besi. Suatu cara yang sangat efektif dan tidak mahal untuk menghindari gangguan absorpsi besi adalah memisahkan kedua sediaan tersebut ¹⁴.

2. Ekskresi.

Ekskresi kalsium melalui urin rata-rata 100 – 400 mg/hari. Kalsium yang difiltrasi glomerulus sebagian besar diabsorpsi kembali pada bagian proksimal tubulus renalis, Loop Henle dan sedikit pada bagian distal tubulus renalis.

3. Kesimbangan pembentukan dan resorpsi tulang.

4. Regulasi hormonal.

a. Hormon paratiroid.

Hormon paratiroid berfungsi untuk mempertahankan kadar kalsium dalam cairan ekstraseluler dengan mekanisme umpan balik.

b. Vitamin D.

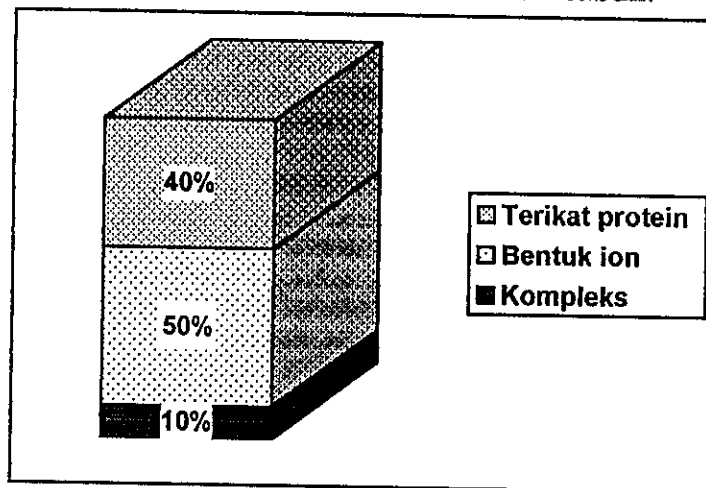
Bentuk aktif vitamin D yang disebut dengan $1,25\text{-dihidroksi-kolekalsiferol}$ ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) secara langsung mempengaruhi absorpsi kalsium di usus. Bersama dengan hormon paratiroid bekerja secara sinergis meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang.

c. Kalsitonin.

Kalsitonin merupakan hormon polipeptida, yang mempunyai sifat yang berlawanan dengan hormon paratiroid, yaitu menyebabkan efek hipokalsemia. Sekresi kalsitonin berbanding lurus dengan kadar kalsium plasma. Peningkatan kadar kalsium plasma secara langsung dapat meningkatkan kadar kalsitonin.

Kalsium di dalam plasma terdapat dalam 3 bentuk yaitu kalsium yang terionisasi (50%), kalsium yang terikat oleh protein (40%), dan kalsium yang berikatan dengan ion organik atau kompleks (10%) ²⁶ (gambar 2).

Gambar 2. Distribusi kalsium dalam tubuh.



Dikutip dari : Arnaud CD. Hormon-hormon kalsiotropik dan penyakit tulang metabolik. Dalam : Greenspan FS, Baxter JD (eds). Endokrinologi dasar dan klinik (terjemahan). Edisi 4. Jakarta : EGC; 1994. 295 – 397 ²⁶.

Kalsium yang terionisasi (Ca^{2+}) merupakan bentuk aktif. Kalsium terikat yang terikat protein (albumin) merupakan sumber penting untuk penyediaan Ca^{2+} siap pakai ^{26,27}. Sehingga kadar albumin dalam plasma mempengaruhi kadar kalsium total dalam plasma. Setiap penurunan 1 mg/dl albumin akan mengakibatkan penurunan kalsium total sebesar 0,8 mg/dl. Kalsium yang diperlukan untuk proses biologis adalah kalsium dalam bentuk ion bebas.

Nilai normal kadar kalsium adalah sebagai berikut : kalsium total 8,9 – 10,1 mg/dL (2,2 – 2,5 mmol/L); kalsium yang terikat protein 4,1 – 4,7 mg/dL (1,0 – 1,2

mmol/L); kalsium yang terionisasi 4,1 – 4,7 mg/dL (1,0 – 1,2 mmol/L); kalsium kompleks 0,7 – 0,8 mg/dL (0,18 – 0,2 mmol/L). Nilai untuk kalsium total di bawah 8,9 mg/dL (2,2 mmol/L) menunjukkan hipokalsemia dan nilai diatas 10,1 mg/dL (2,5 mmol/L) menunjukkan hiperkalsemia ²⁶.

2.5. Metabolisme kalsium dalam kehamilan

Perkembangan janin membutuhkan keseimbangan kalsium ibu selama kehamilan khususnya pada akhir umur kehamilan. Kurang lebih 200 mg/hari kalsium tersimpan dalam tulang janin pada trimester 3, dengan jumlah keseluruhan mencapai \pm 30 gram. Dengan demikian dibutuhkan penyesuaian metabolisme kalsium ibu selama kehamilan untuk mengadakan kompensasi terhadap kebutuhan kalsium oleh janin ^{7,8}. National Institutes of Health (1994), menetapkan asupan optimal kalsium perhari adalah sebagai berikut ²⁷ (Tabel 1):

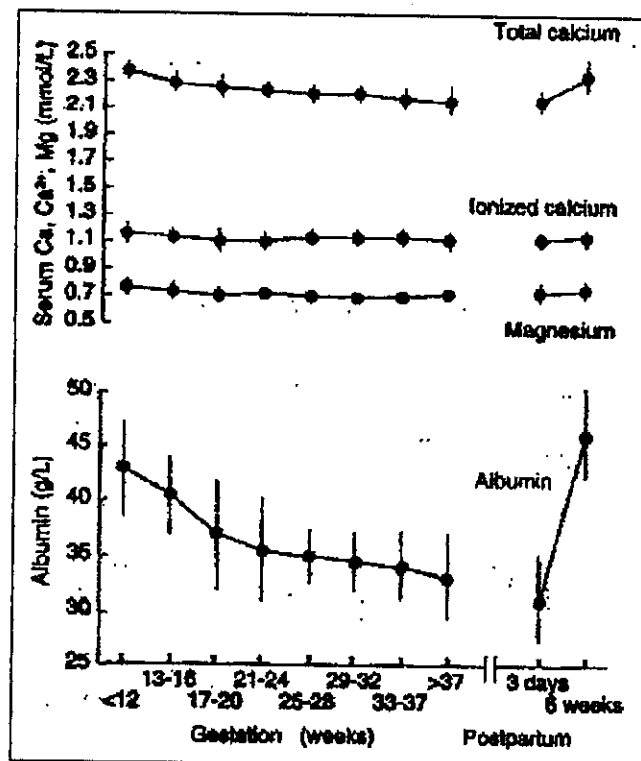
Tabel 1. Kebutuhan asupan optimal kalsium perhari.

Umur	Asupan optimal Kalsium perhari (mg)
Bayi	
Bayi – 6 bulan	400
6 bulan – 1 tahun	600
Anak-anak	
1 – 5 tahun	800
6 – 10 tahun	800 – 1200
Remaja	
11 – 24 tahun	1200 – 1500
Laki-laki	
25 – 65 tahun	1000
> 65 tahun	1500
Wanita	
25 – 50 tahun	1000
> 50 tahun (postmenopause)	
dengan terapi estrogen	1000
tanpa terapi estrogen	1500
> 65 tahun	1500
hamil & menyusui	1200 – 1500

Dikutip dari : NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. JAMA; 1994. 272: 1942 – 8 ²⁷.

Selama kehamilan kadar kalsium total dalam serum turun akibat dari kadar albumin yang turun selama kehamilan, akan tetapi kadar kalsium yang terionisasi tidak mengalami perubahan ²⁸. Rerata kadar kalsium total darah pada wanita hamil akan menurun sesuai dengan bertambahnya umur kehamilan yaitu : trimester I $9,6 \pm 0,26$ mg/dL; trimester II $9,12 \pm 0,28$ mg/dL; dan pada trimester III $8,92 \pm 0,32$ mg/dL ²⁹ (gambar 3).

Gambar 3. Kadar kalsium pada tiap-tiap umur kehamilan.



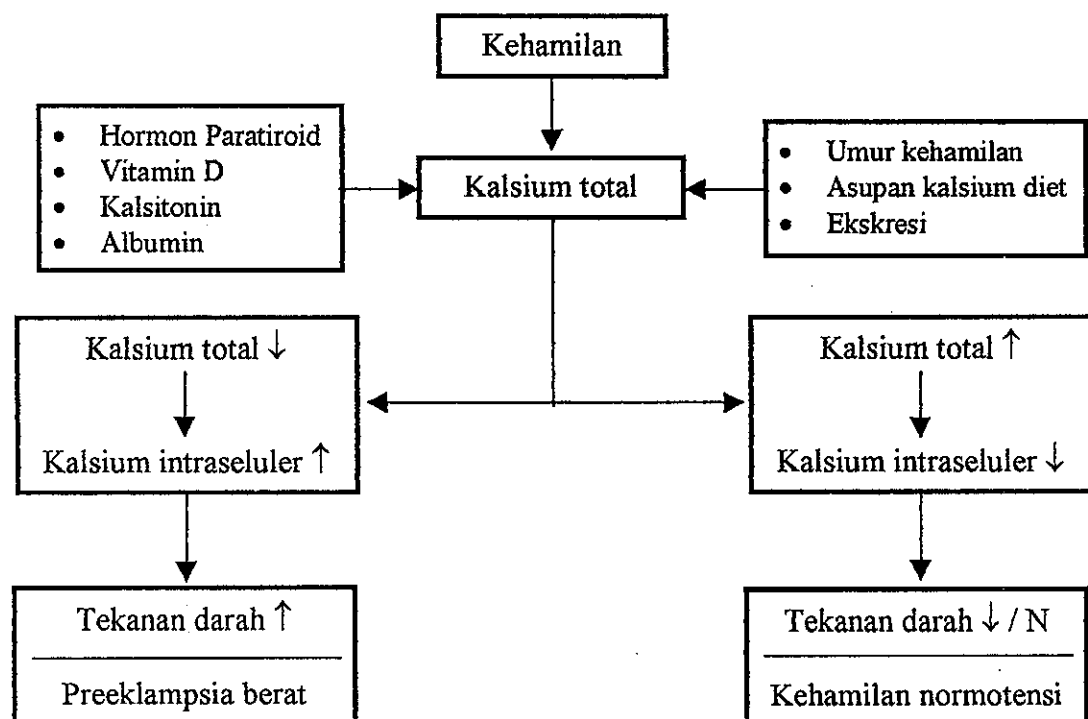
Dikutip dari : Arnaud CD. Hormon-hormon kalsiotropik dan penyakit tulang metabolik. Dalam : Greenspan FS, Baxter JD (eds). Endokrinologi dasar dan klinik (terjemahan). Edisi 4. Jakarta : EGC; 1994. 295 – 397.

Ekskresi kalsium dalam urin pada akhir usia kehamilan meningkat 2 kali lipat dibanding wanita yang tidak hamil. Hiperkalsiuria dalam kehamilan disebabkan oleh karena meningkatnya absorpsi kalsium oleh saluran pencernaan dan peningkatan laju filtrasi glomerulus.

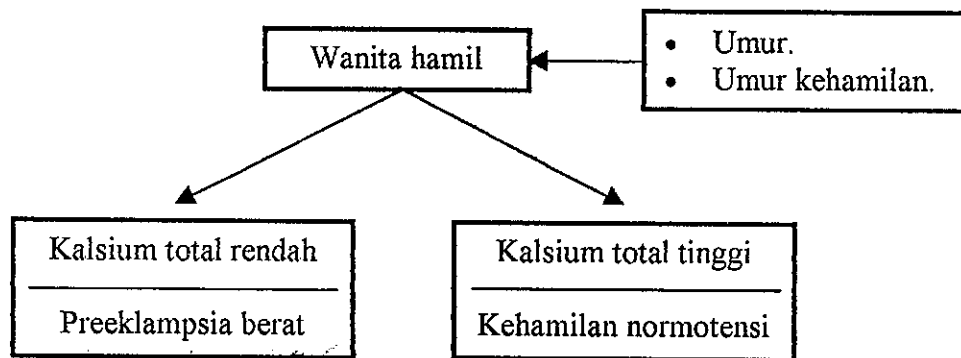
Dalam keadaan hamil secara fisiologis terjadi penurunan kadar kalsium total dalam serum, walaupun demikian kadar kalsium yang terionisasi tidak mengalami perubahan. Guna memenuhi kebutuhan kalsium selama kehamilan maka tubuh mengadakan penyesuaian yaitu dengan meningkatkan absorpsi kalsium di usus. Peningkatan absorpsi kalsium disebabkan oleh karena terjadi peningkatan 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25 D_3$) sampai 2 – 3 kali lipat dibanding wanita tidak hamil. Dengan meningkatnya ($1,25 D_3$) menyebabkan absorpsi kalsium oleh usus meningkat sampai 0,8 – 1,5 gram perhari .

Dasar terjadinya peningkatan kadar $1,25 D_3$ dalam kehamilan belum diketahui. Diduga hormon paratiroid yang bekerja pada tubulus distal ginjal sebagai pencetus perubahan vitamin D yang belum aktif menjadi $1,25 D_3$. Keadaan ini sesuai dengan kadar hormon paratiroid yang menurun selama kehamilan. Turunnya kadar hormon paratiroid selama kehamilan mungkin merupakan kompensasi dari meningkatnya $1,25 D_3$ ⁸.

2.6. Kerangka teori



2.7. Kerangka konsep



BAB III

HIPOTESIS

Kadar kalsium total serum pada preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan wanita hamil normotensi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi potong lintang (*cross sectional study*).

4.2. Tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Bagian/ SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP dr. Kariadi Semarang dan Unit Rawat Jalan Ibu hamil (Klinik no. 145).

4.3. Waktu penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan mulai Nopember 2001 – Januari 2002 (3 bulan).

4.4. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah penderita preeklampsia berat dan wanita hamil normotensi dengan umur kehamilan lebih dari 20 minggu yang dirawat di kamar bersalin Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang dan ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal di Unit Rawat Jalan Ibu hamil (Klinik no.145).

4.4.1. Syarat penerimaan sampel

1. Primigravida atau multigravida.
2. Umur kehamilan > 20 minggu.
3. Kehamilan tunggal atau ganda.
4. Preeklampsia berat.
5. Kehamilan normotensi.

4.4.2. Syarat penolakan sampel

Kehamilan yang disertai dengan :

1. Preeklampsia ringan.
2. Eklampsia.
3. Superimposed preeklampsia berat.

4.5. Besar sampel

Dengan menentukan hipotesis terdapat perbedaan antara kadar kalsium total serum pada preeklampsia berat dibandingkan wanita hamil normotensi, untuk menguji hipotesis tersebut dibutuhkan sejumlah sampel.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sukanto (1992), didapatkan kadar kalsium total serum pada wanita hamil normal $9,06 \pm 0,85$ mg/dL dan preeklampsia $8,32 \pm 0,76$ mg/dL. Dari data tersebut maka didapat perbedaan kadar kalsium total serum 0,74 dan simpang baku yang diambil 0,85. Rumus untuk perhitungan sampel digunakan rumus uji hipotesis terhadap rerata 2 populasi:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_{\alpha} + z_{\beta}) S}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

$n_1 = n_2$ = jumlah sampel

z_{α} = 1,960

z_{β} = 1,282

α = tingkat kepercayaan = 95%

β = power penelitian = 90%

$(x_1 - x_2)$ = perbedaan kadar kalsium total serum pada preeklampsia dan normotensi
= 0,74.

S = simpang baku = 0,85.

Dari perhitungan dengan menggunakan rumus tersebut didapat besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 27,7 dibulatkan menjadi 28 untuk masing-masing kelompok atau jumlah keseluruhan sampel 56.

4.6. Variabel penelitian

- Variabel bebas adalah kadar kalsium total.
- Variabel tergantung adalah preeklampsia berat dan kehamilan normotensi.
- Variabel pengganggu adalah umur kehamilan, asupan kalsium, kadar : albumin, hormon paratiroid, vitamin D, kalsitonin.

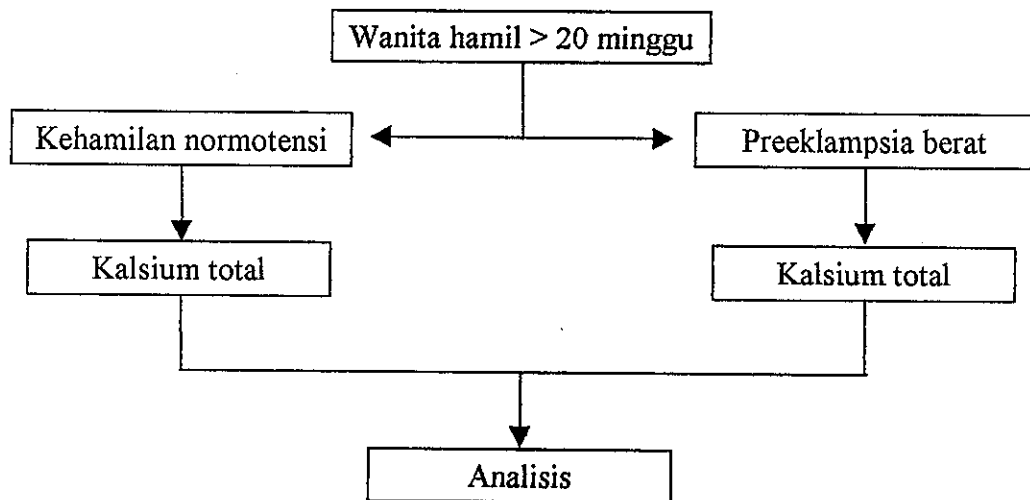
4.7. Analisis data

Untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari 2 variabel yang bersifat nominal digunakan uji *Chi square*. Sedang untuk mengetahui perbedaan 2 variabel yang bersifat nominal dan ratio digunakan uji *t*. Perbedaan dianggap bermakna bila $p < 0,05$.

4.8. Proses penelitian

- Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan dan penderita menandatangani surat persetujuan jika bersedia.
- Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 5 cc dengan cara yang legeartis.
- Sampel darah diberi kode, selanjutnya dikirim ke laboratorium RSUP dr. Kariadi untuk diperiksa kadar kalsium total dengan alat diagnostik Hitachi 7050 Automatic Analyzer yang menggunakan metoda spektrofotometri.
- Data-data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.

4.9. Alur penelitian



4.10. Definisi operasional

- Kehamilan normal adalah kehamilan tanpa penyulit.
- Preeklampsia adalah hipertensi dalam kehamilan disertai dengan proteinuria dan atau edema yang terjadi pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.
- Hipertensi adalah tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau kenaikan diastolik ≥ 15 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 30 mmHg. Pengukuran tekanan darah harus dilakukan sekurang-kurangnya 2 kali dengan selang waktu 6 jam dan ibu dalam keadaan istirahat.
- Proteinuria adalah terdapatnya protein dalam urin dengan kadar $\geq 0,3$ gram/liter dalam 24 jam atau ≥ 1 gram/liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam secara acak atau dengan pemeriksaan kualitatif 2+ pada pengambilan urin acak.
- Edema adalah bila memenuhi kriteria :
 - Mempunyai nilai 1+ *pitting edema* di daerah pretibia, dinding abdomen, lumbosakral, wajah dan tangan setelah malam tirah baring.
 - Kenaikan berat badan yang melebihi 500 gram/minggu atau 2.000 gram/bulan atau 13 kilogram seluruh masa kehamilan.

- Preeklampsia berat yaitu wanita hamil > 20 minggu dengan hipertensi yang disertai dengan salah satu atau lebih gejala di bawah ini:
 1. Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg.
 2. Proteinuria ≥ 5 gr/24 jam atau $\geq 3 +$.
 3. Oliguria (< 500 ml per 24 jam) yang disertai kenaikan kadar kreatinin plasma.
 4. Gangguan visus dan serebral.
 5. Nyeri epigastrium.
 6. Edema paru-paru dan sianosis.
 7. Sindroma HELLP
- Hipokalsemia adalah kadar kalsium total dalam darah kurang dari 8,9 mg/dL (2,2 mmol/L).

4.11. Etika penelitian

- Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, disaksikan oleh suami dan peneliti.
- Semua obyek penelitian dirahasiakan identitasnya.
- Penelitian ini tidak merugikan dan membahayakan jiwa pasien maupun janin yang dikandungnya.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Dari 8 Nopember 2001 – 15 Januari 2002, telah dilakukan pemeriksaan pada 60 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari 30 kehamilan normotensi dan 30 preeklampsia berat di kamar bersalin RSUP dr. Kariadi Semarang.

5.1. Kelompok umur

Berdasar kelompok umur didapat kejadian preeklampsia berat terbanyak pada kelompok umur 25 – 29 tahun (30%), sedangkan pada kelompok kehamilan normotensi pada kelompok umur 30 – 34 tahun (30%). Angka kejadian preeklampsia berat dan kehamilan normotensi pada masing-masing kelompok umur terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna ($p = 0,478$).

Rerata umur pada kelompok kehamilan normotensi $30,50 \pm 5,73$ tahun, sedangkan rerata pada kelompok preeklampsia berat $30,20 \pm 6,23$ tahun, kedua kelompok terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna ($p = 0,847$). Dengan demikian angka kejadian preeklampsia berat dan kehamilan normotensi berdasarkan kelompok umur adalah sama (Tabel 2).

Tabel 2. Sebaran kelompok umur pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.

Umur (tahun)	Kehamilan normotensi		Preeklampsia berat	
	Jumlah	%	Jumlah	%
< 20	—	—	1	3,3
20 – 24	7	23,3	6	20
25 – 29	5	16,7	9	30
30 – 34	9	30	6	20
35 – 39	8	26,7	5	16,7
> 40	1	3,3	3	10
Jumlah	30	100	30	100

$\chi^2 = 4,512$, derajat kebebasan 5 dan $p = 0,478$.

5.2. Umur kehamilan

Pada penelitian ini umur kehamilan dikelompokkan berdasar pada terminologi kehamilan immatur (20 – 27 minggu), kehamilan prematur (28 – 36 minggu), matur/aterm (37 – 41 minggu) dan serotinus (> 42 minggu).

Pada kelompok pada kehamilan normotensi terbanyak didapatkan pada kelompok umur kehamilan 37 – 41 minggu (63,3%), pada kelompok preeklampsia berat terbanyak pada umur kehamilan 37 – 41 minggu (83,3%), kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,323$). Kejadian preeklampsia berat menurut umur kehamilan cenderung lebih banyak didapat pada umur kehamilan aterm.

Rerata umur kehamilan pada kelompok kehamilan normotensi $37,37 \pm 3,55$ minggu, sedang pada kelompok preeklampsia berat $37,97 \pm 3,16$ minggu, rerata umur kehamilan terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna ($p = 0,492$) (Tabel 3).

Tabel 3. Sebaran umur kehamilan pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.

Umur kehamilan (minggu)	Kehamilan normotensi		Preeklampsia berat	
	Jumlah	%	Jumlah	%
20 – 27	1	3,3	—	—
28 – 36	8	26,7	4	13,3
37 – 41	19	63,3	25	83,4
> 42	2	6,7	1	3,3
Jumlah	30	100	30	100

$\chi^2 = 3,485$, derajat kebebasan 3 dan $p = 0,323$.

5.3. Paritas

Paritas pada kelompok kehamilan normotensi terbanyak didapat pada primigravida (53,3%), demikian pula pada kelompok preeklampsia berat (70%), pada 2 kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,184$). Kejadian preeklampsia berat menurut paritas cenderung lebih banyak pada primigravida.

Rerata paritas pada kelompok kehamilan normotensi $1,13 \pm 1,31$, sedang pada kelompok preeklampsia berat $1,37 \pm 1,5$, kedua kelompok terdapat perbedaan tetapi bermakna ($p = 0,523$). (Tabel 4).

Tabel 4. Sebaran paritas pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat

Paritas	Kehamilan normotensi		Preeklampsia berat	
	Jumlah	%	Jumlah	%
0	16	53,3	21	70
1 – 4	14	46,7	9	30
> 4	–	–	–	–
Jumlah	30	100	30	100

$\chi^2 = 1,763$, derajat kebebasan 1 dan $p = 0,184$.

5.4. Kadar kalsium total

Kadar kalsium total pada kehamilan normotensi terbanyak didapat pada kadar dibawah 2,2 mmol/L (60%), demikian pula pada kelompok preeklampsia berat terbanyak pada kadar dibawah 2,2 mmol/L (93,3%). Namun demikian terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,009$).

Rerata kadar kalsium total pada kelompok preeklampsia berat ($1,86 \pm 0,22$ mmol/L) lebih rendah dibanding rerata kadar kalsium total pada kelompok kehamilan normotensi ($2,09 \pm 0,23$ mmol/L) ($p = 0,009$). Pada preeklampsia berat lebih banyak didapat kadar kalsium total yang rendah. (Tabel 5)

Tabel 5. Kadar kalsium total pada kehamilan normotensi dan preeklampsia berat.

Kadar kalsium (mmol/L)	Kehamilan normotensi		Preeklampsia berat	
	Jumlah	%	Jumlah	%
< 2,2	18	60	28	93,3
2,2 – 2,5	11	36,7	2	6,7
> 2,5	1	3,3	–	–
Jumlah	30	100	30	100

$\chi^2 = 9,405$, derajat kebebasan 2 dan $p = 0,009$

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik subyek penelitian

Dari hasil penelitian didapatkan pada kedua kelompok terdapat perbedaan dalam hal umur, paritas, dan umur kehamilan akan tetapi tidak bermakna.

Karakteristik hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD dr. Sutomo tahun 1992 dan 1994 serta di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta tahun 1993 dengan menggunakan metoda penelitian yang sama yaitu studi potong lintang (*cross sectional study*) dan dengan jumlah sampel yang hampir sama (± 60 sampel)¹¹⁻¹³.

Pada penelitian ini kejadian preeklampsia berat berdasarkan umur kelompok preeklampsia berat dibanding kehamilan normotensi ternyata lebih rendah pada kelompok preeklampsia berat. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian-penelitian sebelumnya di Surabaya (1992 dan 1994) dan Yogyakarta (1993)¹¹⁻¹³. Dari kepustakaan disebutkan bahwa salah satu faktor terjadinya preeklampsia berat adalah pada wanita hamil yang berumur ekstrim (< 20 atau > 35 tahun)^{15,16,18}.

Umur kehamilan pada kedua kelompok penelitian terbanyak pada kelompok kehamilan aterm. Bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya hasilnya adalah sama¹¹⁻¹³. Keadaan ini mungkin karena sampel yang diambil adalah wanita yang hendak bersalin pada umur kehamilan yang sudah menginjak aterm.

Kejadian preeklampsia berat lebih banyak didapat pada primigravida dibanding kehamilan normotensi. Bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya hasilnya adalah sama¹¹⁻¹³. Dari kepustakaan disebut bahwa kejadian preeklampsia berat lebih sering terjadi pada primigravida yang berusia muda dan multigravida yang berusia tua³⁰.

6.2. Kadar kalsium total

Pada penelitian ini kadar kalsium yang rendah lebih banyak didapatkan preeklampsia berat dibanding kehamilan normotensi. Bila dibandingkan dengan hasil

penelitian sebelumnya dengan karakteristik, jumlah sampel dan metoda adalah sama¹¹⁻¹³. Keadaan ini sesuai dengan hipotesis disimpulkan dari hasil penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa hipokalsemi merupakan salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis terjadinya preeklampsia berat^{4,5}.

Pada penelitian ini keadaan hipokalsemia didapat juga pada kelompok kehamilan normotensi. Keadaan ini dapat terjadi oleh karena meskipun kadar kalsium total dalam tubuh turun tetapi kadar kalsium yang terionisasi tidak mengalami perubahan²⁸.

Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak memperhitungkan kadar hormon paratiroid, kadar albumin, vitamin D, kalsitonin dan asupan kalsium dari diet masing-masing kelompok.

Penelitian-penelitian sebelumnya yang telah dilakukan untuk mencegah terjadinya preeklampsia dengan memberi asupan kalsium selama kehamilan tidak memperhitungkan kadar kalsium sebelum diberi perlakuan, sehingga apakah dengan asupan kalsium selama kehamilan dapat mencegah terjadinya preeklampsia berat. Sehingga masih perlu penelitian lanjutan dengan menggunakan metoda *randomized control trial* dengan memperhitungkan faktor-faktor perancu seperti kadar hormon paratiroid, kadar albumin, vitamin D, kalsitonin dan asupan kalsium dari diet.

BAB VII

SIMPULAN

1. Telah dilakukan penelitian perbandingan kadar kalsium total pada 30 penderita preeklampsia berat dan 30 kehamilan normotensi selama 2 bulan di Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang.
2. Karakteristik kelompok preeklampsia berat dan kehamilan normotensi adalah sama.
3. Kadar kalsium total pada preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan wanita hamil normotensi.

BAB VIII

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar kalsium total dan intraseluler sebelum dan setelah pemberian asupan kalsium dengan menggunakan metoda *randomized control trial* dengan memperhitungkan faktor-faktor perancu seperti kadar hormon paratiroid, kadar albumin, vitamin D, kalsitonin dan asupan kalsium dari diet.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mose JC. Prevention of preeclampsia. Dalam : Naskah lengkap 2nd Scientific meeting on fetomaternal medicine. Bandung : Bagian Obstetri Ginekologi FK Unpad / RSUP Hasan Sadikin. 2001.
2. Sjahid S. Pandangan baru patogenesis hipertensi dalam kehamilan. Dalam : Simposium hipertensi dalam kehamilan. PTP VII Solo. 1991.
3. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, et all. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991;325 : 1399 – 405.
4. Belizan JM, Villar J. the relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hypertension gestosis : an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33 : 2202 – 10.
5. Patterson BW. Calcium defisiensi as the prime cause of hypertension in pregnancy : a hypothesis. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1984; 10 : 485 – 98.
6. Ranakusuma B, Soewondo P. Gangguan metabolisme kalsium. Dalam : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, et all (eds). Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 1. Edisi 3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 1996 : 843 – 9.
7. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period : a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151 : 99 – 109.
8. Hojo M, August P. Calcium metabolism in preeclampsia : supplementation may help. URL : <http://www.medscape.com>. 1997.
9. Belizan JM, Villar J, Bergel E. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring : follow up of randomized controlled trial. *BMJ* 1997; 315 : 281 – 285.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et all. Effect of calcium supplementation on pregnancy induced hypertension and preeclampsia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275 : 1113 – 7.
11. Sukanto. Kadar kalsium urine pada penderita preeklampsia berat. [Tesis] Surabaya : Bagian Obstetri Ginekologi FK UNAIR / RSUP dr. Sutomo. 1992.
12. Daliman. Perbandingan kadar kalsium darah pada kehamilan dengan hipertensi dan normotensi. [Tesis] Yogyakarta : Bagian Obstetri Ginekologi FK UGM / RSUP dr. Sardjito, 1993.

13. Adityawarman. Kadar kalsium intraseluler, kadar kalsium total, kadar hormon paratiroid pada penderita preeklampsia dan eklampsia. [Tesis] Surabaya : Bagian Obstetri Ginekologi FK UNAIR / RSUP dr. Sutomo. 1994.
14. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et all. Hypertensive disorder in pregnancy. Dalam : Williams Obstetrics. 20th ed. Connecticut : Appleton & Lange; 1997. 693 – 744.
15. Fairlie FM, Sibai BM. Hypertensive disorder in pregnancy. Dalam : Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH (eds). Medicine of fetus and mother. Philadelphia : J.B. Lippincott company; 1992.
16. Frangieh AY, Sibai BM. Preeclampsia : diagnosis and management. Dalam : Gleicher N, Buttino L, Elkayam U et all (eds). Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 3rd ed. New York : Appleton & Lange company; 1998 : 1008 – 22.
17. Gant NF, Pritchard JA. Pregnancy induced hypertension. Dalam : Eden RD, Boehm FH (eds). Assessment and care of fetus : physiological, clinical and medicolegal principles. Connecticut : Appleton & Lange, 1990 : 711 – 23.
18. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. Dalam : DeCherney AH, Pernoll ML. Current obstetric & gynecologic : diagnosis & treatment. 8th ed. Connecticut : Appleton & Lange; 1994.
19. Dekker GA, Sibai BM. Cardiovasculer pathophysiology of hypertensive disorder in pregnancy. Dalam : Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, et all. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 3rd ed. New York : Appleton & Lange company; 1998 : 997 – 1007.
20. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 : 1359 – 75.
21. Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension : up to date evidence. Am J Obstet Gynecol 1988;158 : 898 – 902.
22. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et all. Trial of calcium to prevent preeclampsia. Obstet Gynecol Survey 1997; 1 : 3 – 4.
23. Ramos LS, Adair CD, Kaunitz AM, et all. Calcium supplementation in mild preeclampsia remote from term : a randomized double-blind clinical trial. Obstet Gynecol 1995; 85 : 915 – 8.

24. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996; 275 : 1116 – 22.
25. Putra TR. Metabolisme tulang. Dalam : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, et al (eds). Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 1. Edisi 3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 1996 : 37 – 42.
26. Arnaud CD. Hormon-hormon kalsiotropik dan penyakit tulang metabolik. Dalam : Greenspan FS, Baxter JD (eds). Endokrinologi dasar dan klinik. Edisi 2 (terjemahan). Jakarta; 2000 : 290 – 397.
27. NIH Concensus Conference. Optimal calcium intake. JAMA 1994; 272 : 1942 – 48.
28. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, et al. The role of calcium in health and disease. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 : 1560 – 9.
29. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy : a review. Am J Obstet Gynecol 1975; 121 : 724 – 37.
30. King JC. Hypertensive disease and preeclampsia/eclampsia. In : Shaver DC, Phelan ST, Beckman CRB, King FW, eds. Clinical manual of obstetrics. 2nd ed. New York : Mc Graw – Hill Inc; 1993 : 368 – 83.